·大数据分析·

1990—2019年中国胆囊癌疾病负担研究及未来趋势分析

刘珊山[1，2]，李初谊[1]，郑英[1]，卢利霞[1]，李斌[1]，于晓辉[1*]，党政[1*]

1.730050 甘肃省兰州市，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院
2.730000 甘肃省兰州市，甘肃中医药大学第一临床医学院
*通信作者：于晓辉，主任医师/博士生导师；E-mail：yuxiaohui528@126.com
党政，副主任医师；E-mail：zaidongji@126.com

【摘要】 **背景** 胆囊癌早期发现难度大，治疗效果不佳，病死率很高，对于胆囊癌流行病学的进一步研究，可为胆囊癌的防治策略制订提供一定价值数据依据。**目的** 分析1990—2019年中国胆囊癌疾病负担流行趋势，估计其年龄、时期和队列效应和未来变化趋势。**方法** 于2023年3—6月检索2019年全球疾病负担研究（GBD 2019）数据库，提取1990—2019年中国胆囊癌的发病率、患病率、死亡率、伤残调整寿命年（DALYs）率以及对应的标化率等疾病负担相关数据，通过Joinpoint软件计算其年度变化百分比（*APC*）、平均年度变化百分比（*AAPC*）分析1990—2019年中国胆囊癌的疾病负担变化趋势情况。构建贝叶斯年龄-时期-队列（BAPC）模型预测2020—2030年中国胆囊癌的发病情况。**结果** 1990—2019年中国胆囊癌标化发病率由1990年1.58/10万上升至2019年的2.01/10万，*AAPC*为0.82%（95%*CI*=0.65%~1.00%）；标化患病率由1990年的1.64/10万上升至2019年的2.40/10万，*AAPC*为1.34%（95%*CI*=1.14%~1.54%）；标化死亡率由1990年的1.61/10万上升至2019年的1.82/10万，*AAPC*为0.40%（95%*CI*=0.24%~0.56%）；标化DALYs率由1990年的35.18/10万上升至2019年的37.71/10万，*AAPC*为0.25%（95%*CI*=0.12%~0.38%）；趋势变化均具有统计学意义（$P<0.001$）。BAPC模型分析结果显示，1990—2019年中国胆囊癌发病率和死亡率净漂移值分别为0.99（95%*CI*=0.81~1.18）和0.42（95%*CI*=0.21~0.63），胆囊癌发病率和死亡率随年龄增长均呈上升趋势，80岁及以上年龄组人群胆囊癌发病率均达到最高，发病和死亡风险随时期推移均呈现先下降后上升再下降趋势，均在2005—2009年达峰值，随出生队列推移均呈现先上升后下降趋势。BAPC模型预测结果显示，2020—2030年中国胆囊癌造成的标化发病率、患病率、死亡率和DALYs率均呈略微上升趋势。**结论** 1990—2019年中国胆囊癌标化发病率、患病率、死亡率和DALYs率均呈上升趋势，疾病负担仍较为严重，应加强男性人群和老年人群胆囊癌防治，大力开展防癌知识宣传、控制胆道疾病和推广健康生活方式，以降低胆囊癌疾病负担。

【关键词】 胆囊肿瘤；胆囊癌；全球疾病负担；发病率；患病率；死亡率；伤残调整寿命年；趋势分析
【中图分类号】 R 735.8 R 195 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0709

Disease Burden of Gallbladder Cancer in China from 1990 to 2019 and the Analysis of Its Future Trends

LIU Shanshan[1，2]，*LI Chuyi*[1]，*ZHENG Ying*[1]，*LU Lixia*[1]，*LI Bin*[1]，*YU Xiaohui*[1*]，*DANG Zheng*[1*]
1.The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army，Lanzhou 730050，China
2.First School of Clinical Medical，Gansu University of Chinese Medicine，Lanzhou 730000，China
**Corresponding authors：YU Xiaohui，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：yuxiaohui528@126.com*
DANG Zheng，Associate Chief Physician；E-mail：zaidongji@126.com

【Abstract】 **Background** Gallbladder cancer is featured by difficult early detection，poor treatment effectiveness and high mortality. An in-depth epidemiology research of gallbladder cancer can provide valuable data for the formulation of prevention and treatment strategies for gallbladder cancer. **Objective** To analyze the trend of disease burden of gallbladder cancer in China from 1990 to 2019，and to estimate its onset age，period，cohort effects and future trends. **Methods** Data of disease

基金项目：中国人民解放军第九四〇医院院内基金项目（2021yxky051）；甘肃省非感染性肝病临床医学研究中心项目（21JR7RA017）
引用本文：刘珊山，李初谊，郑英，等. 1990—2019年中国胆囊癌疾病负担研究及未来趋势分析［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0709.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
LIU S S，LI C Y，ZHENG Y，et al. Disease burden of gallbladder cancer in china from 1990 to 2019 and the analysis of its future trends［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

burden of gallbladder cancer, including the incidence, prevalence, mortality, disability adjusted life year (DALY) rate and corresponding standardized rates in China from 1990 to 2019 were extracted from the 2019 Global Burden of Disease Research (GBD 2019) database from March to June 2023. The annual percentage change (*APC*) and average annual percentage change (*AAPC*) were calculated using Joinpoint to analyze the trend of disease burden of gallbladder cancer in China from 1990 to 2019. A Bayesian age-period-cohort analysis (BAPC) model was created to predict the incidence of gallbladder cancer in China from 2020 to 2030. **Results** From 1990 to 2019, the standardized incidence rate of gallbladder cancer in China significantly rose from 1.58/100 000 in 1990 to 2.01/100 000 in 2019, with the *AAPC* of 0.82% (95%*CI*=0.65%-1.00%, $P<0.001$). The standardized prevalence significantly rose from 1.64/100 000 in 1990 to 2.40/100 000 in 2019, with the *AAPC* of 1.34% (95%*CI*=1.14%-1.54%, $P<0.001$). The standardized mortality significantly rose from 1.61/100 000 in 1990 to 1.82/100 000 in 2019, with the *AAPC* of 0.40% (95%*CI*=0.24%-0.56%, $P<0.001$). The standardized DALY rate significantly rose from 35.18/100 000 in 1990 to 37.71/100 000 in 2019, with the *AAPC* of 0.25% (95%*CI*=0.12%-0.38%, $P<0.001$). The BAPC model revealed that the net drift values for the incidence and mortality of gallbladder cancer in China from 1990 to 2019 were 0.99(95%*CI*=0.81-1.18) and 0.42 (95%*CI*=0.21-0.63), respectively. The incidence and mortality of gallbladder cancer increased with age, and the incidence of gallbladder cancer achieved the peak in people aged 80 years and above. The risk of onset and death of gallbladder cancer showed a decreasing trend at first and then an increasing trend followed by a decreasing trend over time, both of which peaked from 2005 to 2009. In addition, the risk of onset and death of gallbladder cancer showed an increasing trend at first and then a decreasing trend over the time of birth cohort. The BAPC model predicted that the standardized incidence, morbidity, mortality and DALY rate of gallbladder cancer in China will show a slight upward trend from 2020 to 2030. **Conclusion** From 1990 to 2019, the standardized incidence, prevalence, mortality and DALY rate of gallbladder cancer in China showed an upward trend, and the disease burden was still serious. The prevention and treatment of gallbladder cancer among men and the elderly, and vigorous propaganda of medical knowledge about cancer prevention, biliary disease control and promotion of healthy lifestyles should be strengthen to reduce the disease burden of gallbladder cancer.

【Key words】 Gallbladder neoplasms; Gallbladder cancer; Global burden of disease; Incidence; Prevalence; Mortality; Disability-adjusted life years; Trend analysis

胆囊癌是胆道系统常见恶性肿瘤，占胆道癌发病的 80%~95%，由于胆囊癌早期症状不明显，因此被确诊时大多数已处于疾病中晚期，预后效果极差，5 年生存率仅 5%~15%[1-3]。国际癌症研究中心（International Agency for Research on Cancer，IARC）的数据显示[4]，2020 年全球有 11.59 万胆囊癌新发病例和 8.47 万死亡病例，分别占全部恶性肿瘤新发病例数和死亡病例数的 0.6% 和 0.9%，同时由于我国是人口大国，胆囊癌发病和死亡病例数均位居全球首位，发病和死亡例数分别占全球的 24.9% 和 27.5%。我国肿瘤登记数据显示[5]，2016 年我国胆囊癌新发病例数为 5.57 万例，死亡病例数为 4.14 万例，分别占全部恶性肿瘤新发病例数和死亡病例数的 1.37% 和 1.72%。目前国内有关胆囊癌疾病负担变化趋势研究尚不多见，2019 年全球疾病负担研究（Global Burden of Disease Study 2019，GBD 2019）数据库提供包括特定疾病或风险因素的流行程度，也包括其造成的相对伤害的全球范围的数据[6-7]，因此本研究提取 GBD 2019 数据中有关中国胆囊癌结果部分，对中国胆囊癌疾病负担变化情况进行分析，利用贝叶斯年龄 - 时期 - 队列（Bayesian age-period-cohort analysis，BAPC）模型探究其年龄、时期和队列效应和未来变化趋势，为制订胆囊癌防治策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及观察指标

于 2023 年 3 月—6 月从 GBD 2019 数据库提取 1990—2019 年中国胆囊癌的疾病负担相关数据。考虑到胆囊癌 20 岁以下人群发病数和死亡数均为 0 和 80 岁以上人群的构成较少且干预效果较为微弱，因此本研究选取≥ 20 岁人群数据，指定 5 岁为一个年龄组，分性别和年龄段给出发病率、患病率、死亡率和伤残调整寿命年（disability-adjusted life years，DALYs）率及其对应的标化率（均采用 95%*UI*）来描述 1990—2019 年中国胆囊癌疾病负担变化趋势。

1.2 研究方法

1.2.1 Joinpoint 回归模型：由 Joinpoint 软件根据数据特征建立起的对数线性回归模型，计算年度变化百分比（annual percent change，*APC*）、平均年度变化百分比（average annual percent change，*AAPC*）及其 95%*CI*，主要用于分析率及其标化率随时间变化的趋势特征[8-9]。

1.2.2 BAPC 模型：BAPC 模型可以估算年龄、时期和队列对疾病所产生的影响[10-12]。本文通过 BAPC 模型估算净漂移、局部漂移、年龄效应、时期效应和队列效应。

1.2.3 BAPC 模型预测：基于 1990—2019 年中国胆囊癌疾病负担结果，采用 R 软件 BAPC 包预测 2020—2030

年中国胆囊癌疾病负担变化情况。用2010—2019年的中国胆囊癌疾病负担数据作为测试集评价BAPC预测模型的准确性，评价模型预测效果的指标有均方误差（mean square error，*MSE*）、平均绝对误差（mean absolute error，*MAE*）、平均绝对百分误差（mean absolute percentage error，*MAPE*）和拟合精度，当拟合精度越高，表示模型预测效果越好。

1.3　统计学分析

采用Excel 2010软件对1990—2019年中国胆囊癌疾病负担数据进行收集整理，应用Joinpoint软件分析胆囊癌疾病负担变化趋势，采用IARC网站提供的网页分析工具对BAPC模型进行拟合，并用R软件的BAPC包预测胆囊癌未来疾病负担变化情况。

2　结果

2.1　胆囊癌疾病负担总体情况

1990—2019年中国胆囊癌标化发病率由1990年的1.58/10万上升至2019年的2.01/10万，*AAPC*为0.82%（95%*CI*=0.65%~1.00%），趋势变化具有统计学意义（$P<0.001$）。胆囊癌标化患病率由1990年的1.64/10万上升至2019年的2.40/10万，*AAPC*为1.34%（95%*CI*=1.14%~1.54%），趋势变化具有统计学意义（$P<0.001$）。胆囊癌标化死亡率由1990年的1.61/10万上升至2019年的1.82/10万，*AAPC*为0.40%（95%*CI*=0.24%~0.56%），趋势变化具有统计学意义（$P<0.001$）。胆囊癌标化DALYs率由1990年的35.18/10万上升至2019年的37.71/10万，*AAPC*为0.25%（95%*CI*=0.12%~0.38%），趋势变化均具有统计学意义（$P<0.001$），见表1、2。

2.2　不同性别胆囊癌疾病负担变化情况

1990—2019年中国男性和女性胆囊癌标化发病率由1990年的1.56/10万和1.64/10万分别上升至2019年的2.25/10万和1.84/10万，上升幅度分别为44.23%和12.20%，*AAPC*分别为1.23%（95%*CI*=0.99%~1.48%）和0.39%（95%*CI*=0.08%~0.70%），趋势变化均具有统计学意义（$P<0.001$）。男性和女性胆囊癌标化患病率由1990年的1.60/10万和1.70/10万分别上升至2019年的2.63/10万和2.23/10万，上升幅度分别为64.38%和31.18%，*AAPC*分别为1.70%（95%*CI*=1.45%~1.96%）和0.94%（95%*CI*=0.64%~1.24%），趋势变化均具有统计学意义（$P<0.001$）。男性胆囊癌标化死亡率由1990年的1.62/10万上升至2019年的2.09/10万，上升幅度为29.01%，女性胆囊癌标化死亡率由1990年的1.66/10万下降至2019年的1.64/10万，下降幅度为1.20%，*AAPC*分别为0.86%（95%*CI*=0.63%~1.08%）和-0.06%（95%*CI*=-0.37%~0.25%），趋势变化均具有统计学意义（$P<0.001$）。男性胆囊癌标化DALYs率由1990年34.26/10万上升至2019年的42.60/10万，上升幅度为24.34%，*AAPC*为0.72%（95%*CI*=0.47%~0.97%），女性胆囊癌标化DALYs率由1990年36.46/10万下降至2019年的33.57/10万，下降幅度为7.93%，*AAPC*为-0.28%（95%*CI*=-0.52%~-0.05%），趋势变化均具有统计学意义（$P<0.05$），见表1、2。

2.3　不同年龄胆囊癌疾病负担变化情况

1990—2019年中国20~39岁人群胆囊癌年龄别发病率、患病率、死亡率和DALYs率均处于较低水平，40岁以后缓慢升高，60岁以后显著升高，随着年龄的增长，发病率、患病率、死亡率和DALYs率均上升，30年间，80岁及以上人群发病率、患病率、死亡率和DALYs率均为最高，见图1。

2.4　BAPC模型分析结果

2.4.1　1990—2019年中国胆囊癌发病率的BAPC模型分析结果：1990—2019年中国总体、男性和女性胆囊癌发病率净漂移值为0.99（95%*CI*=0.81~1.18）、0.05

表1　1990—2019年中国总体和男女性胆囊癌疾病负担情况（1/10万）

Table 1　Disease burden of gallbladder cancer per 100 000 individuals in Chinese population and males and females from 1990 to 2019

性别	发病		患病		死亡		DALYs	
	粗率（95%*UI*）	标化率（95%*UI*）	粗率（95%*UI*）	标化率（95%*UI*）	粗率（95%*UI*）	标化率（95%*UI*）	粗率（95%*UI*）	标化率（95%*UI*）
男性								
1990年	0.93（0.72~1.55）	1.56（1.25~2.51）	1.04（0.81~1.73）	1.60（1.27~2.60）	0.89（0.71~1.50）	1.62（1.33~2.59）	24.05(39.50~18.93)	34.26(27.38~56.37)
2019年	2.73（1.83~3.44）	2.25（1.52~2.79）	3.33（2.18~4.23）	2.63（1.74~3.30）	2.45（1.78~3.09）	2.09（1.53~2.60）	56.65(40.45~72.06)	42.60(30.64~53.79)
女性								
1990年	1.18（0.92~2.02）	1.64（1.27~2.82）	1.28（0.99~2.15）	1.70（1.31~2.88）	1.16（0.90~2.00）	1.66（1.29~2.84）	28.30(21.50~48.73)	36.46(27.95~62.67)
2019年	2.71（1.62~3.54）	1.84（1.10~2.41）	3.32（1.95~4.36）	2.23（1.31~2.93）	2.39（1.48~3.05）	1.64（1.01~2.09）	50.60(31.61~65.08)	33.57(20.96~43.23)
总体								
1990年	1.05（0.87~1.69）	1.58（1.32~2.51）	1.16（0.96~1.83）	1.64（1.37~2.59）	1.02（0.84~1.65）	1.61（1.35~2.54）	26.11(21.47~41.07)	35.18(29.16~56.02)
2019年	2.72（1.92~3.27）	2.01（1.41~2.41）	3.32（2.31~4.02）	2.40（1.66~2.91）	2.42（1.77~2.90）	1.82（1.32~2.17）	53.68(38.85~64.72)	37.71(27.91~45.35)

注：DALYs=伤残调整寿命年。

（95%*CI*=−0.21~0.30）和 0.09（95%*CI*=−0.18~0.36）。总体、男性和女性胆囊癌发病率局部偏移值均随年龄增长呈上升趋势，均在≥80岁年龄组达到最高，局部偏移值分别为2.18（95%*CI*=1.89~2.47）、1.55（95%*CI*=1.08~2.03）和1.84（95%*CI*=1.48~2.21）（图2A）。

表2 1990—2019年中国总体和男女性胆囊癌疾病负担的年度变化情况

Table 2 Annual changes in the disease burden of gallbladder cancer in Chinese population and males and females from 1990 to 2019

分类	指标	时间	变化值（95%*CI*）（%）	*t* 值	*P* 值	分类	指标	时间	变化值（95%*CI*）（%）	*t* 值	*P* 值
标化发病率						标化死亡率					
男性	*APC*	1990—1996年	−1.16（−1.49~0.83）	−7.36	<0.001	男性	*APC*	1990—1996年	−1.30（−1.60~−0.99）	−9.00	<0.001
		1996—1999年	1.37（−0.72~3.31）	1.35	0.203			1996—1999年	0.85（−0.97~2.70）	0.99	0.348
		1999—2005年	7.20（6.72~7.67）	33.10	<0.001			1999—2005年	6.61（6.17~7.04）	33.32	<0.001
		2005—2011年	1.05（0.60~1.50）	4.99	<0.001			2005—2011年	0.65（0.24~1.06）	3.37	<0.001
		2011—2019年	−1.14（−1.36~−0.93）	−11.22	<0.001			2011—2019年	−1.52（−1.72~−1.33）	−16.37	<0.001
	AAPC	1990—2019年	1.23（0.99~1.48）	9.99	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	0.86（0.63~1.08）	7.58	<0.001
女性	*APC*	1990—1998年	−1.72（−1.93~−1.51）	−17.42	<0.001	女性	*APC*	1990—1998年	−2.00（−2.21~−1.79）	−20.26	<0.001
		1998—2001年	5.00（2.95~7.09）	5.35	<0.001			1998—2001年	4.50（2.46~6.58）	4.82	<0.001
		2001—2004年	9.15（7.02~11.32）	9.60	<0.001			2001—2004年	8.34（6.22~10.49）	8.77	<0.001
		2004—2010年	−0.07（−0.51~0.37）	−0.35	0.734			2004—2010年	−0.68（−1.12~−0.24）	−3.33	0.012
		2010—2015年	−2.71（−3.32~−2.11）	−9.54	<0.001			2010—2015年	−3.07（−3.67~−2.46）	−10.79	<0.001
		2015—2019年	−0.38（−1.00~0.24）	−1.33	<0.001			2015—2019年	−0.79（−1.41~−0.17）	−2.76	0.016
	AAPC	1990—2019年	0.39（0.08~0.70）	2.50	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	−0.06（−0.37~0.25）	−0.39	0.692
总体	*APC*	1990—1998年	−1.25（−1.37~−1.13）	−22.46	<0.001	总体	*APC*	1990—1998年	−1.48（−1.59~−1.37）	−28.71	<0.001
		1998—2001年	5.31（4.15~6.49）	10.08	<0.001			1998—2001年	4.80（3.73~5.88）	9.86	<0.001
		2001—2004年	9.00（7.79~10.21）	16.78	<0.001			2001—2004年	8.25（7.14~9.37）	16.68	<0.001
		2004—2010年	0.78（0.53~1.03）	6.78	<0.001			2004—2010年	0.24（0.01~0.47）	2.25	<0.001
		2010—2015年	−1.99（−2.33~−1.64）	−12.35	<0.001			2010—2015年	−2.34（−2.66~−2.02）	−15.76	<0.001
		2015—2019年	−0.55（−0.90~−0.20）	−3.41	<0.001			2015—2019年	−0.96（−1.29~−0.64）	−6.45	<0.001
	AAPC	1990—2019年	0.82（0.65~1.00）	9.31	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	0.40（0.24~0.56）	4.93	<0.001
标化患病率						标化 DALYs 率					
男性	*APC*	1990—1996年	−0.94（−1.29~−0.59）	−5.71	<0.001	男性	*APC*	1990—1996年	−1.86（−2.02~−1.34）	−10.37	<0.001
		1996—1999年	1.78（−0.31~3.92）	1.80	0.093			1996—1999年	1.02（−1.03~3.12）	1.05	0.314
		1999—2005年	7.89（7.39~8.39）	34.64	<0.001			1999—2005年	6.76（6.28~7.26）	30.22	<0.001
		2005—2011年	1.54（1.07~2.02）	6.99	<0.001			2005—2011年	0.06（−0.40~0.52）	0.26	0.792
		2011—2019年	−0.67（−0.89~−0.44）	−6.27	<0.001			2011—2019年	−1.45（−1.67~−1.22）	−13.78	<0.001
	AAPC	1990—2019年	1.70（1.45~1.96）	13.18	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	0.72（0.47~0.97）	5.67	<0.001
女性	*APC*	1990—1998年	−1.31（−1.52~−1.10）	−13.71	<0.001	女性	*APC*	1990—1998年	−2.18（−2.35~−2.02）	−28.46	<0.001
		1998—2001年	5.59（3.61~7.62）	6.19	<0.001			1998—2001年	4.25（2.67~5.87）	5.86	<0.001
		2001—2004年	10.07（8.00~12.18）	10.91	<0.001			2001—2004年	7.93（6.29~9.60）	10.74	<0.001
		2004—2010年	0.62（0.20~1.05）	3.15	<0.001			2004—2010年	−1.20（−1.54~−0.86）	−7.60	<0.001
		2010—2015年	−2.33（−2.92~−1.75）	−8.50	<0.001			2010—2015年	−3.06（−3.53~−2.59）	−13.85	<0.001
		2015—2019年	0.16（−0.44~0.77）	0.59	0.569			2015~2019年	−0.80（−1.28~−0.31）	−3.56	<0.001
	AAPC	1990—2019年	0.94（0.64~1.24）	6.22	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	−0.28（−0.52~−0.05）	−2.34	0.016
总体	*APC*	1990—1998年	−0.91（−1.04~−0.77）	−14.53	<0.001	总体	*APC*	1990—1998年	−1.75（−1.84~−1.65）	−41.08	<0.001
		1998—2001年	5.93（4.62~7.26）	10.00	<0.001			1998—2001年	4.86（3.97~5.75）	12.08	<0.001
		2001—2004年	9.85（8.49~11.22）	16.31	<0.001			2001—2004年	8.15（7.23~9.07）	19.94	<0.001
		2004—2010年	1.43（1.15~1.71）	11.01	<0.001			2004—2010年	−0.16（−0.35~0.03）	−1.83	0.092
		2010—2015年	−1.57（−1.96~−1.18）	−8.68	<0.001			2010—2015年	−2.34（−2.60~−2.07）	−19.04	<0.001
		2015—2019年	−0.04（−0.44~0.35）	−0.23	0.825			2015—2019年	−0.90（−1.17~−0.63）	−7.28	<0.001
	AAPC	1990—2019年	1.34（1.14~1.54）	13.49	<0.001		*AAPC*	1990—2019年	0.25（0.12~0.38）	3.71	<0.001

注：*APC*=年度变化百分比，*AAPC*=平均年度变化百分比。

年龄效应：控制时期和队列效应后，中国总体、男性和女性胆囊癌发病率随年龄增长均呈现上升趋势，60岁之前上升趋势较为平缓，60岁之后快速上升，以总体人群最为明显，≥80岁年龄组胆囊癌发病率均达到最高（图2B）。

时期效应：控制年龄和队列效应后，以2000—2004年为参考值（*RR*=1.00），中国总体、男性和女性胆囊癌发病率 *RR* 值均在1990—1994年开始呈下降趋势，至2000—2004年后上升，均至2005—2009年达峰值（总体 *RR*=1.16，95%*CI*=1.13~1.20；男性 *RR*=1.18，95%*CI*=1.13~1.24；女性 *RR*=1.11，95%*CI*=1.07~1.16）后回落（图2C）。

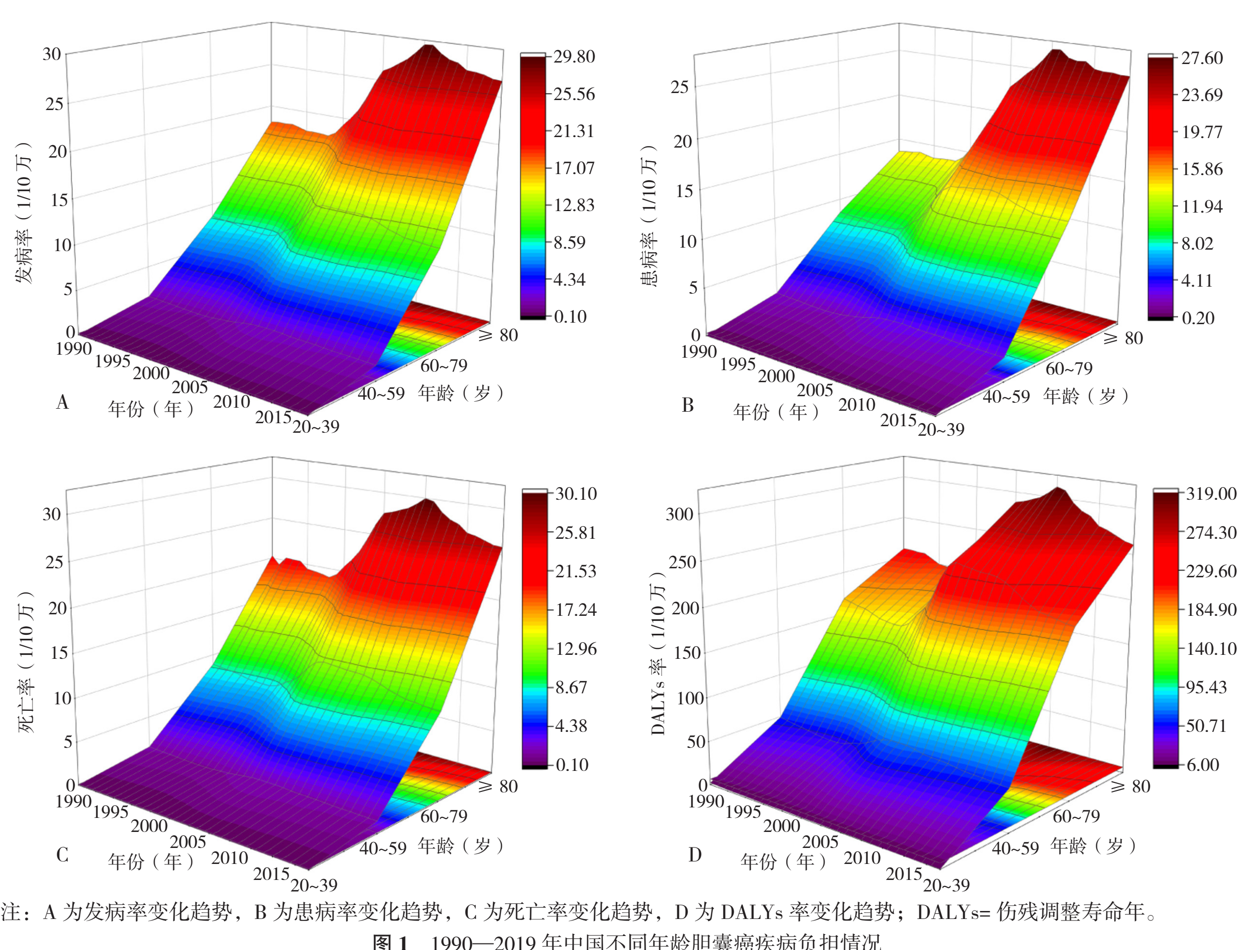
队列效应：控制年龄和时期效应后，以1950—1954年出生队列为对照组，总体胆囊癌发病率RR值呈先上升后下降趋势，在1910—1984年之间出生人群的发病风险呈上升趋势，1985—1999年呈下降趋势。男女胆囊癌发病率 *RR* 值变化趋势与总体类似，男性和女性发病高峰均为1955—1959年（*RR*=1.01，95%*CI*=0.95~1.07；*RR*=1.01，95%*CI*=0.95~1.07）（图2D）。

2.4.2 1990—2019年中国胆囊癌死亡率的BAPC模型分析结果：1990—2019年中国总体、男性和女性胆囊癌死亡率净漂移值为0.42（95%*CI*=0.21~0.63）、-0.46（95%*CI*=-0.76~-0.17）和-0.59（95%*CI*=-0.88~-0.29）。总体、男性和女性胆囊癌死亡率局部偏移值均随年龄增长呈上升趋势，均在≥80岁年龄组达到最高，局部偏移值分别为1.66（95%*CI*=1.40~1.92）、1.11（95%*CI*=0.68~1.54）和1.26（95%*CI*=0.95~1.57）（图3A）。

年龄效应：控制时期和队列效应后，1990—2019年中国总体、男性和女性胆囊癌死亡率随年龄增长均呈现上升趋势，60岁之前上升趋势较为平缓，60岁之后快速上升，以总体人群最为明显，≥80岁年龄组胆囊癌死亡率均达到最高（图3B）。

时期效应：控制年龄和队列效应后，以2000—2004年为参考值（*RR*=1.00），总体、男性和女性胆囊癌死亡率 *RR* 值均在1990—1994年开始呈下降趋势，至1995—1999年后上升，均至2005—2009年达峰值（总体 *RR*=1.13，95%*CI*=1.09~1.16；男性 *RR*=1.15，95%*CI*=1.10~1.21；女性 *RR*=1.07，95%*CI*=1.03~1.11）后回落（图3C）。

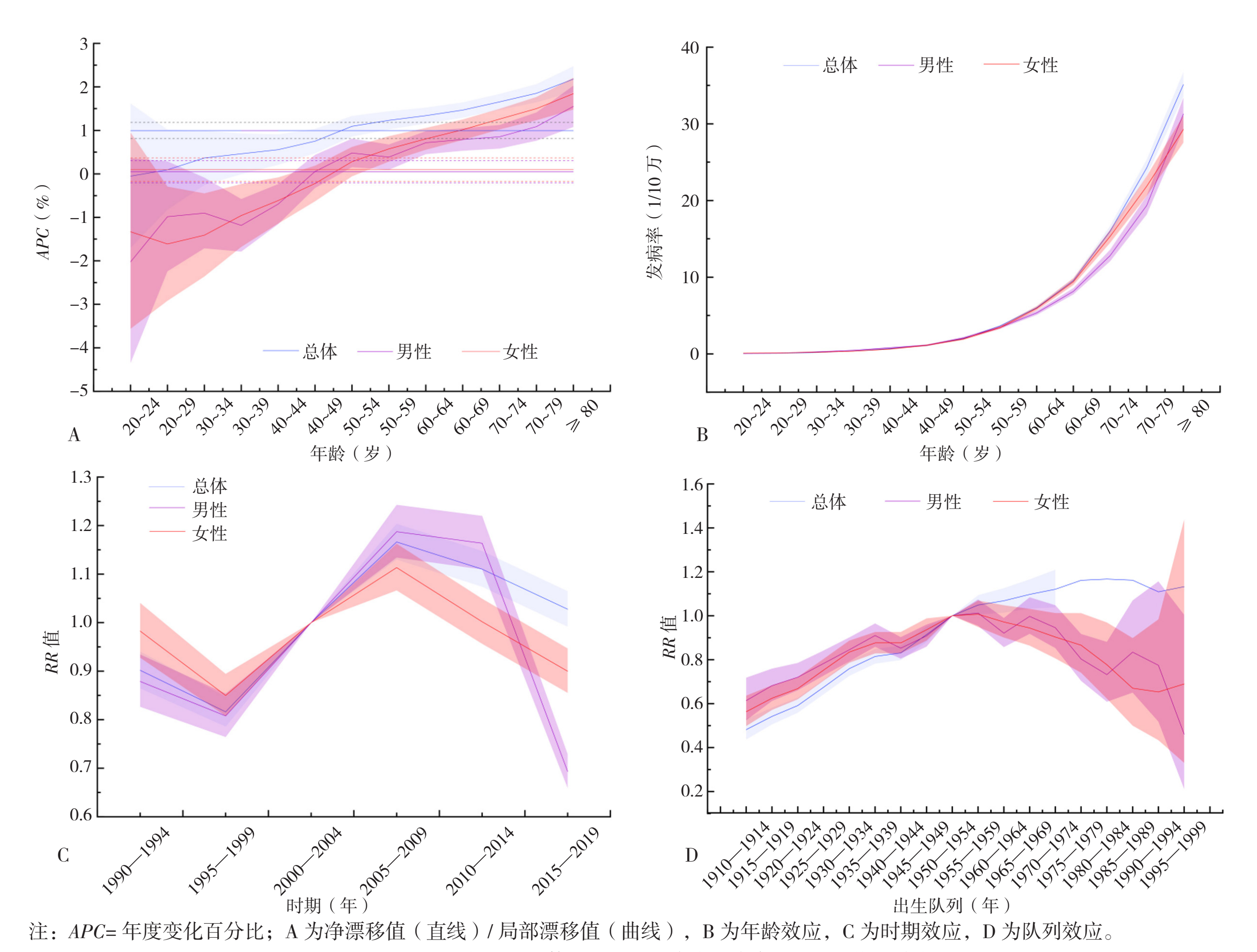
队列效应：控制年龄和时期效应后，以1950—



注：A为发病率变化趋势，B为患病率变化趋势，C为死亡率变化趋势，D为DALYs率变化趋势；DALYs=伤残调整寿命年。

图1 1990—2019年中国不同年龄胆囊癌疾病负担情况

Figure 1 Disease burden of gallbladder cancer in different age groups in China from 1990 to 2019



注：*APC*= 年度变化百分比；A 为净漂移值（直线）/ 局部漂移值（曲线），B 为年龄效应，C 为时期效应，D 为队列效应。

图 2 1990—2019 年中国总体和男女性胆囊癌发病率的 BAPC 模型效应图

Figure 2 Bayesian age-period-cohort analysis model visualizing the incidence of gallbladder cancer in Chinese population and males and females from 1990 to 2019

1954 年出生队列为基准，1990—2019 年中国总体、男性和女性胆囊癌死亡率 *RR* 值均呈先升后降趋势，在 1910—1959 年之间出生人群的死亡风险呈上升趋势，1960—1999 年呈下降趋势，高峰均为 1955—1959 年（总体 *RR*=1.03，95%*CI*=0.99~1.08；男性 *RR*=1.00，95%*CI*=0.94~1.06；女性 *RR*=0.99，95%*CI*=0.93~1.05）（图 3D）。

2.5 疾病负担预测结果

预测模型拟合精度均达 99% 以上，表示模型预测效果较好，预测得到 2020—2030 年中国胆囊癌造成的标化发病率、患病率、死亡率和 DALYs 率均呈略微上升趋势，2030 年可能分别达到 2.07/10 万、2.57/10 万、1.86/10 万和 37.81/10 万，见表 3、4。

3 讨论

胆囊癌起源于腺上皮，多发于胆囊底部，是严重威胁人类健康的恶性肿瘤。胆囊癌的疾病负担因地理区域不同而有很大差异，智利的胆囊癌发病率最高（27/10 万），其次是印度北部地区（21.5/10 万），其他高危地区有波兰（14/10 万）、巴基斯坦南部（11.3/10 万）、日本（7/10 万）和以色列（5/10 万）[13]。胆囊癌防控效果较差，早期症状不明显，一经发现也多是中晚期，病死率较高，部分原因是对胆囊癌的危险因素和病因了解有限[14]。中国有关胆囊癌疾病负担研究尚不多见，而本研究基于 GBD 2019 数据库有关中国胆囊癌疾病负担数据，分析 1990—2019 年中国胆囊癌疾病负担变化趋势，为中国胆囊癌胆囊癌病因学研究提线索。

表 3 1990—2019 年中国胆囊癌疾病负担预测模型拟合

Table 3 Prediction model fitting of disease burden of gallbladder cancer in China from 1990 to 2019

指标	*MSE*	*MAE*	*MAPE*（%）	拟合精度（%）
标化发病率	0.0004	0.0158	0.7488	99.2512
标化患病率	0.0005	0.0176	0.7139	99.2861
标化死亡率	0.0004	0.0150	0.7755	99.2245
标化 DALYs 率	0.1077	0.2677	0.6658	99.3342

注：*MSE*= 均方误差，*MAE*= 平均绝对误差，*MAPE*= 平均绝对百分误差。

注：A 为净漂移值（直线）/ 局部漂移值（曲线），B 为年龄效应，C 为时期效应，D 为队列效应。

图 3　1990—2019 年中国总体和男女性胆囊癌死亡率的 BAPC 模型效应图

Figure 3　Bayesian age-period-cohort analysis model visualizing the mortality of gallbladder cancer in Chinese population and males and females from 1990 to 2019

本研究发现，1990—2019 年中国胆囊癌标化发病率、患病率、死亡率和 DALYs 率均呈上升趋势，而全球多数国家胆囊癌发病率和死亡率均呈现下降趋势，说明我国胆囊癌防控形势依然严峻，影响胆囊癌发病的危险因素未得到较好控制。胆囊癌的主要危险因素有胆结石、胆管异常、肥胖、吸烟和饮酒等[15-18]。胆结石是胆囊癌的主要危险因素，结石越大风险越高，但其作用机制仍不明确，目前认为胆结石会减缓胆汁释放速度，胆管异常会导致胰液反流回胆囊，从而刺激胆囊细胞引发炎症，增加胆囊癌发病风险[19]。肥胖可能会提高胆汁中胆固醇的饱和度，更容易形成胆结石，有研究显示 BMI 每增加 5 kg/m^2，患胆囊癌的风险会增加 0.59 倍[20]。值得注意的是，研究发现 1990—2019 年中国男性胆囊癌标化发病率、患病率、死亡率和 DALYs 率上升幅度均高于女性，且 2019 年男性胆囊癌标化发病率、患病率、死亡率和 DALYs 率均高于女性，与 1990 年男女疾病负担情况相反，同时与全球以及甘肃和上海基于肿瘤登记数据的研究发现男性标化发病率和死亡率均低于女性的结果相反[21-23]，这可能原因是 GBD 数据是基于模型估计的结果，因此原始登记处数据的质量将对数据估计的准确性产生较大影响，同时也可能是男性群体暴露于危险因素风险高于女性群体，尤其是男性吸烟和饮酒较女性更为普遍，由于累积效应的存在使得男性疾病负担逐

表 4　2020—2030 年中国胆囊癌疾病负担预测情况（1/10 万）

Table 4　Prediction of disease burden of gallbladder cancer per 100 000 individuals in China from 2020 to 2030

年份（年）	标化发病率（95%*CI*）	标化患病率（95%*CI*）	标化死亡率（95%*CI*）	标化 DALYs 率（95%*CI*）
2020	2.00（1.95~2.06）	2.41（2.35~2.47）	1.81（1.76~1.86）	37.58（36.52~38.65）
2021	2.01（1.88~2.13）	2.42（2.28~2.56）	1.82（1.69~1.94）	37.54（34.98~40.09）
2022	2.01（1.80~2.22）	2.43（2.20~2.66）	1.82（1.62~2.02）	37.53（33.29~41.78）
2023	2.01（1.72~2.31）	2.45（2.12~2.77）	1.82（1.54~2.11）	37.56（31.59~43.53）
2024	2.02（1.65~2.39）	2.46（2.05~2.88）	1.83（1.47~2.19）	37.59（29.98~45.21）
2025	2.03（1.58~2.47）	2.48（1.98~2.98）	1.84（1.40~2.27）	37.63（28.49~46.77）
2026	2.04（1.52~2.56）	2.50（1.91~3.08）	1.84（1.34~2.34）	37.67（27.13~48.21）
2027	2.04（1.46~2.63）	2.51（1.85~3.18）	1.85（1.29~2.40）	37.70（25.89~49.52）
2028	2.05（1.40~2.71）	2.53（1.80~3.27）	1.85（1.24~2.46）	37.74（24.75~50.73）
2029	2.06（1.35~2.78）	2.55（1.74~3.36）	1.86（1.20~2.52）	37.77（23.70~51.84）
2030	2.07（1.30~2.85）	2.57（1.69~3.45）	1.86（1.15~2.57）	37.81（22.74~52.88）

渐高于女性[24]。

本研究发现，胆囊癌发病率、患病率、死亡率和DALYs率均在60岁以后显著上升，在≥80岁年龄组达到最高值，这和BAPC模型年龄效应结果相同，发病率和死亡率均随年龄增长而升高，可以看出中老年人群是胆囊癌重点防控对象。时期效应结果显示，2010年后的胆囊癌发病和死亡风险均持续降低，这可能和近年来医疗卫生水平大幅度提高，针对胆囊癌的诊疗技术逐步提高，大大提高了胆囊癌早期发现的可能性。队列效应结果提示胆囊癌发病和死亡风险随出生队列推移均呈现先上升再下降趋势，分别在1910—1984年和1910—1959年呈上升趋势，1985—1999年和1960—1999年呈下降趋势。队列效应的变化不仅是疾病本身变化所致，还是历史变迁、社会发展和医疗技术共同作用的结果，新中国成立前，我国处于社会动荡时期，战争和自然灾害的频繁发生，加之医疗卫生资源匮乏可能导致胆囊癌发病和死亡风险呈现上升趋势，新中国成立后，我国医疗卫生体系逐渐建立并完善，医疗水平大幅升高，使得包括胆囊癌在内的各种疾病能够得到及时救治，死亡风险逐渐降低；改革开放后，我国医疗卫生事业得到快速发展，以及早癌筛查技术大量应用和人民健康意识的增强使得包括胆囊癌在内的各种疾病发病和死亡风险均有所下降[25]。预测结果显示，2020—2030年中国胆囊癌造成的标化发病率、患病率、死亡率和DALYs率均呈略微上升趋势，提示我国胆囊癌的疾病负担防控形势不容乐观，需进一步加强胆囊癌一级预防和二级预防。保持正常体质量、规律饮食和减少饮酒吸烟等健康生活方式均可有效降低胆囊癌发病风险[26-27]，同时高危人群如慢性结石性胆囊炎、萎缩胆囊伴有内容物、胆囊充填性结石、胆囊壁增厚不明显伴多年胆囊结石、肝门部肿块以及以靠近胆囊的肝脏肿块为首发表现的患者应定期进行胆囊癌筛查，早期发现、早期诊断和早期治疗。

本研究局限性：（1）受限于数据分布类型，未能深入探讨中国不同地区的胆囊癌疾病负担变化情况；（2）GBD研究部分数据是基于数学模型所得，相对于基于人群的肿瘤登记信息其准确性和完整性仍有待提高。

综上所述，1990—2019年中国胆囊癌标化发病率、患病率、死亡率和DALYs率均呈上升趋势，疾病负担仍较为严重，提示应针对男性人群和老年人群加强防治，和开展防癌知识宣传、控制胆道疾病和推广健康生活方式，以降低胆囊癌疾病负担。

作者贡献：刘珊山和李初谊负责文章的整体设计、数据分析及论文撰写和修订；郑英、卢利霞和李斌负责数据收集、分析和整理；党政和于晓辉负责文章质控和审校，并提供基金资助。

本文无利益冲突。

刘珊山：https://orcid.org/0009-0001-5766-3599

参考文献

[1] 李永盛，李茂岚，刘颖斌. 胆囊癌相关基础研究现状与展望[J]. 中国实用外科杂志，2021，41（1）：52-55. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.08.

[2] KASSAB J，SABA L，GEBRAEL G，et al. Update on immunotherapy in the management of gallbladder cancer[J]. Immunotherapy，2023，15（1）：35-42. DOI：10.2217/imt-2022-0191.

[3] 任泰，李永盛，耿亚军，等. 中国2010—2017年胆囊癌治疗模式及预后分析[J]. 中华外科杂志，2020，58（9）：697-706. DOI：10.3760/cma.j.cn112139-20200403-00279.

[4] UNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[5] 郑荣寿，张思维，孙可欣，等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2023，45（3）：212-220. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.

[6] GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the global burden of disease study 2019[J]. Lancet，2020，396（10258）：1135-1159. DOI：10.1016/S0140-6736(20)31404-5.

[7] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories，1990-2019：a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet，2020，396（10258）：1223-1249. DOI：10.1016/S0140-6736(20)30752-2.

[8] 李辉章，杜灵彬. Joinpoint回归模型在肿瘤流行病学时间趋势分析中的应用[J]. 中华预防医学杂志，2020，54（8）：908-912. DOI：10.3760/cma.j.cn112150-20200616-00889.

[9] KIM H J，FAY M P，FEUER E J，et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates[J]. Stat Med，2000，19（3）：335-351. DOI：10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335:aid-sim336>3.0.co;2-z.

[10] XU D，HU J C，WANG S Y，et al. Trends in the prevalence of hypertensive heart disease in China from 1990 to 2019：a joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. Front Public Health，2022，10：833345. DOI：10.3389/fpubh.2022.833345.

[11] 郑荣寿，陈万青. 基于贝叶斯方法的年龄-时期-队列预测模型的介绍[J]. 中华预防医学杂志，2012，46（7）：648-650. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2012.07.016.

[12] ROSENBERG P S. A new age-period-cohort model for cancer surveillance research[J]. Stat Methods Med Res，2019，28（10/11）：3363-3391. DOI：10.1177/0962280218801121.

[13] SCHMIDT M A，MARCANO-BONILLA L，ROBERTS L R. Gallbladder cancer：epidemiology and genetic risk associations[J]. Chin Clin Oncol，2019，8（4）：31. DOI：10.21037/cco.2019.08.13.

[14] SHARMA A，SHARMA K L，GUPTA A，et al. Gallbladder cancer epidemiology，pathogenesis and molecular genetics：recent update[J]. World J Gastroenterol，2017，23（22）：3978-3998. DOI：10.3748/wjg.v23.i22.3978.

[15] VALLE J W, KELLEY R K, NERVI B, et al. Biliary tract cancer [J]. Lancet, 2021, 397 (10272): 428-444. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7.
[16] ROA J C, GARCÍA P, KAPOOR V K, et al. Gallbladder cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8 (1): 69. DOI: 10.1038/s41572-022-00398-y.
[17] PARK M, SONG D Y, JE Y, et al. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. Prev Med, 2014, 65: 13-22. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.03.027.
[18] SONG X L, HU Y P, LI Y S, et al. Overview of current targeted therapy in gallbladder cancer [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5 (1): 230. DOI: 10.1038/s41392-020-00324-2.
[19] HJALTADOTTIR K, HARALDSDOTTIR K H, MOLLER P H. Gallstones - review [J]. Laeknabladid, 2020, 106 (10): 464-472. DOI: 10.17992/lbl.2020.10.602.
[20] RENEHAN A G, TYSON M, EGGER M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J]. Lancet, 2008, 371 (9612): 569-578. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
[21] 黄瑜，刘玉琴，丁高恒，等. 2009—2015 年甘肃省肿瘤登记地区胆囊癌流行特征及变化趋势分析 [J]. 实用肿瘤学杂志，2021，35 (3)：193-199. DOI：10.11904/j.issn.1002-3070.2021.03.001.
[22] 张明迪，龚伟，郑莹，等. 上海市胆囊癌流行状况和趋势分析 [J]. 中国实用外科杂志，2013，33 (8)：691-694. DOI：08.2208/j.issn.1005-2208.2013.08.004.
[23] 单天昊，安澜，徐梦圆，等. 2020 年全球肝癌和胆囊癌发病死亡分析 [J]. 肝癌电子杂志，2022，9 (4)：46-51. DOI：10.3969/j.issn.2095-7815.2022.04.008.
[24] 胡霄，李丽，欧阳一非，等. 2000—2018 年中国十六省（自治区、直辖市）7 ~ 17 岁儿童青少年超重与肥胖流行趋势 [J]. 卫生研究，2022，51 (4)：568-573. DOI：10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.04.012.
[25] 费太安. 健康中国 百年求索——党领导下的我国医疗卫生事业发展历程及经验 [J]. 管理世界，2021，37 (11)：26-40，3. DOI：10.19744/j.cnki.11-1235/f.2021.0169.
[26] ROCK C L, THOMSON C, GANSLER T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (4): 245-271. DOI: 10.3322/caac.21591.
[27] CARIATI A, PIROMALLI E, CETTA F. Gallbladder cancers: associated conditions, histological types, prognosis, and prevention [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26 (5): 562-569. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000074.

（收稿日期：2023-10-19；修回日期：2023-12-21）
（本文编辑：康艳辉）